

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-248610

(43)Date of publication of application : 09.12.1985

(51)Int.Cl. A61K 31/20
A61K 31/23
// C07C 57/12

(21)Application number : 59-104156 (71)Applicant : NITSUSUI SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 23.05.1984 (72)Inventor : OTSUJI SEIGO
KONDO SHIGEMI

(54) PREVENTIVE AND REMEDY FOR COMPLICATED DIABETES

(57)Abstract:

PURPOSE: A preventive or remedy for complications with diabetes that contains a highly unsaturated fatty acid of 18W22 carbon atoms, having a double bond in the ω -3 position, thus being readily taken in the cell membrane to enable the treatment for diabetes.

CONSTITUTION: A preventive or remedy for complications with diabetes contains, as an active ingredient, a highly unsaturated fatty acid of 18W22 carbon atoms, having a double bond in the ω -3 position, such as eicosapentanoic acid and/or docosahexanoic acid or their esters. The fatty acids are included in the fat or oil of marine lives in large amounts and can be used as such or after purification. Further, it has very low toxicity and can be dosed in a variety of formulations. The dose is 1W5g/day based on the free fatty acid and is preferably given in portions twice or thrice a day.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-248610

⑬ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)12月9日
A 61 K 31/20 ADP 7330-4C
31/23 7330-4C
// C 07 C 57/12 6464-4H 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 糖尿病合併症の予防および治療剤

⑯ 特 願 昭59-104156

⑰ 出 願 昭59(1984)5月23日

⑱ 発 明 者 尾 迂 省 悟 鹿児島市小松原1-37-10
⑲ 発 明 者 近 藤 繁 美 埼玉県北埼玉郡騎西町大字外川54-63
⑳ 出 願 人 日水製薬株式会社 東京都豊島区巣鴨2丁目11番1号
㉑ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

明 細 書

(以下、 ω -3 高度不飽和脂肪酸と称する)

1. 発明の名称

糖尿病合併症の予防および治療剤

又はそのエステルを含有する糖尿病合併症の
予防および治療剤に関する。

2. 特許請求の範囲

1 ω -3 に二重結合を有する炭素数18~

22 の高度不飽和脂肪酸又はそのエステルを
含有する糖尿病合併症の予防および治療剤。

2 高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸
又は/及びドコサヘキサエン酸である特許請
求の範囲第1項記載の糖尿病合併症の予防お
よび治療剤。

糖尿病はインシュリンの発見、さらにその
臨床応用によつて、たとえば糖尿性昏睡など
のような原疾患による死亡率は低下した。し
かし、糖尿病患者の寿命延長は新たに合併
症の問題をひきおこしている。すなわち、糖
尿病の合併症は大きな動脈の変化によつて起
る心筋梗塞あるいは脳梗塞、さらには小さな
動脈の変化によつて起る糖尿病性網膜症あるい
は糖尿病性腎症などが知られている。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な糖尿病合併症の予防および
治療剤、更に詳細には、 ω -3 に二重結合を
有する炭素数18~22 の高度不飽和脂肪酸

一方、近年細胞膜の流動性を電子スピン共
鳴(以下 ESR と略す)の測定によつて、よ
り詳細に分子の運動性として測定することが

可能となつた。細胞膜の流動性は細胞膜機能に直接影響を与える。すなわち、Kimmelbergら〔J. Biol. Chem., 249, 1071~1080 (1974)〕、Lindenら〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 2271~2275 (1973)〕及び Sbiga ら〔Biorheology, 16, 363~369 (1979)〕の報告にみられるように、イオン、グルコースあるいは酸素の透過及び輸送は、細胞膜の流動性の低下とともにその能力の低下をきたす。

本発明者は糖尿病患者の赤血球膜の流動性を測定することにより、糖尿病患者の赤血球膜流動性が著るしく低下していることを見出し、さらに赤血球膜を構成する脂肪酸の5位、12位および16位の炭素をニトロキシ

ドラジカルによつて検識することにより、16位の炭素部位の運動性の著るしい低下を確認した〔Diabetes, 32, 585~591 (1983)〕。

従つて、糖尿病患者におけるこのような細胞膜機能の低下が合併症をひき起していることは、逆に細胞膜流動性を上昇させることにより、合併症の予防あるいは治療が可能であることを示唆するものである。

脂肪酸の16位炭素の運動性の低下は、この位置に二重結合を導入することによつて防止できる。そして、本発明者は、 ω -3高度不飽和脂肪酸又はそのエステルを投与すると、これは容易に細胞膜に取り込まれ、糖尿病合併症を治療できることを見出し、本発明を完成した。

従つて、本発明は、 ω -3高度不飽和脂肪酸又はそのエステルを含有する糖尿病合併症の予防および治療剤を提供するものである。

ω -3高度不飽和脂肪酸としてはエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)を挙げることができ、斯かる脂肪酸は通常海洋生物の油脂に多量に含まれている。例えば魚油は一般に ω -3高度不飽和脂肪酸を10~30%含んでおり、これはそのまま、あるいは精製して本発明に使用することができる。これら脂肪酸は、毒性が極めて低いことが知られている。本発明の予防および治療剤は、種々の剤型において経口投与することができ、その投与量は、 ω -3高度不飽和脂肪酸として、通常1日に1~5gを2~3回

に分けて投与するのが好ましい。

次に実施例を挙げて説明する。

実施例1.

新鮮なマイワシの可食部を20kgとり、これを100℃に熱した水50ℓに加えて30分間煮熟した。上層に浮上した油をとり、さらに魚肉を圧搾して油をとり、合わせてイワシ油3.4kgを得た。この油の1kgを5ℓのアセトンに溶かし、一夜-30℃に放置し、生成した結晶を-30℃条件下に濾過して除いた。濾液は減圧下にアセトンを留去し、残留油420gを得た。この油を2ℓのヘキサンに溶かし、シリカゲルカラムに通し、さらに1%活性炭含有の活性白土のカラムに通し、無色透明な流出液を得た。この流出液を減圧

下に蒸留し、油390gを得た。

このようにして得た油の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーによつて測定した結果は第1表のとおりであり、 ω -3高度不飽和脂肪酸を約36%含有していた。

第1表 脂肪酸組成			
脂肪酸	(%)	脂肪酸	(%)
C12	0.1	C18:4(ω -3)	3.4
C14	6.6	C20:1	2.0
C15	0.4	C20:4	0.6
C16	11.0	C20:5(ω -3)	25.7
C16:1	10.8	C22:1	2.4
C17:1	2.4	C22:5	2.8
C18	3.5	C22:6(ω -3)	7.3
C18:1	12.9	C24:1	1.1

を抗凝固剤として1.5mg/mlの濃度に添加した。赤血球は3000回転、10分間の遠心分離により、血漿と分離し、さらにリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4, 340mOsm)(PBBと略)で、4℃にて洗浄し、等容のPBBを加えて、赤血球検体とした。

(3) 赤血球膜の流動性の測定法

(2)により調製した赤血球検体をステアリン酸スピラベル体(SAL)、すなわち16-SAL(Syva社、米国)でスピラベルし、Diabetes, Vol 32, No 7(1983)585~591頁に記載の方法により、37℃で電子スピン共鳴法(ESR)により測定した。

(4) 赤血球膜リン脂質中脂肪酸組成の測定法(2)により調製した赤血球検体を Diabetes Vol

脂肪酸 (%)

C18:2 6.2

ω -3高度不飽和脂肪酸: 36.4%

実施例2

(1) 性、年齢を一致させた健康人11名、糖尿病患者12名に、実施例1で調製した濃縮魚油を1日量として2700mg(濃縮魚油を1カプセルあたり300mg含有するソフトゼラチンカプセルとして9カプセル)を、連日8週間、1日3回に分けて毎食後に服用させ、投与前、投与4および8週後の3回にわたり、赤血球膜流動性および赤血球膜リン脂質中の脂肪酸組成を測定した。

(2) 赤血球の採取方法

絶食下に静脈血を採り、EDTA2K₂-2Na

32, No 7(1983)、585~591頁記載の方法により抽出処理し、脂肪酸組成を測定した。

(5) 結果

(a) 赤血球膜の流動性

第2表に結果を示した。

第2表 濃縮魚油の経口投与による赤血球膜流動性に及ぼす影響

16-SAL: 分子振動パラメーター($\times 10^{-10}$)

	投与前	4週	8週
健康者(11)	2075(0.27)	2041(0.32)	2025(0.41)
		*	**
糖尿病患者(12)	2124(0.40)	2055(0.39)	2058(0.39)
	---	****	****

16-SAL: ステアリン酸スピラベル体

* $P < 0.05$, ** $P < 0.005$, **** $P < 0.001$

—投与前値との比較、---- 健康者との比較

第2表より明らかなように、濃縮魚油の投与前では糖尿病患者では、16-BALを使つてしらべた分子振動パラメーターが健常者と比べて有意に大きな値を示し、膜の流動性が健常者よりも有意に低いことを示した。4週間投与前では、健常者および糖尿病患者の両群共に、投与前に比べて分子振動パラメーターが低下しており、膜流動性が高くなつたことを示した。そして、この変化は投与8週時でも持続していた。

(b) 赤血球膜リン脂質中の脂肪酸組成

第3表のとおりである。

以下余白

第3表 濃縮魚油の経口投与による赤血球膜リン脂質脂肪酸組成に及ぼす影響

	健 常 者 (N=11)			糖 尿 病 患 者 (N=12)		
	投 与 前	4 週	8 週	投 与 前	4 週	8 週
C16	22.47 (1.99)	22.75 (1.92)	22.91 (0.75)	24.55 (2.43)	23.78 (1.37)	23.31 (1.52)
C18	15.22 (0.82)	15.27 (0.99)	15.69 (0.36)	14.83 (0.82)	15.12 (0.81)	15.38 (0.63)
C18:1	13.63 (0.75)	13.59 (0.82)	13.54 (0.78)	13.33 (1.25)	13.12 (1.53)	12.82 (0.97)
C18:2	8.84 (1.05)	8.20 (0.96)	8.44 (0.74)	8.67 (0.83)	8.38 (1.37)	8.04 (0.69)
C18:3	0.08 (0.04)	0.05 (0.07)	0.05 (0.07)	0.07 (0.08)	0.06 (0.05)	0.05 (0.05)
C20	0.30 (0.11)	0.37 (0.36)	0.26 (0.05)	0.19 (0.10)	0.23 (0.09)	0.33 (0.28)
C20:1	0.11 (0.07)	0.07 (0.09)	0.08 (0.00)	0.16 (0.20)	0.13 (0.09)	0.11 (0.07)
C20:2,3	1.77 (0.40)	1.52 (0.51)	1.29 (0.30)	1.69 (0.69)	1.30 (0.43)	1.53 (0.50)
C20:4	1.320 (1.53)	1.258 (1.00)	1.230 (0.99)	1.246 (1.35)	1.211 (0.90)	1.185 (0.78)
C20:5	1.75 (0.55)	2.35 (0.71)	2.40 (0.71)	1.43 (0.34)	2.18 (0.41)	2.54 (0.48)
C22	1.58 (0.23)	1.64 (0.30)	1.66 (0.21)	1.47 (0.36)	1.56 (0.31)	1.58 (0.26)
C22:5	2.07 (0.20)	2.39 (0.13)	2.47 (0.29)	2.10 (0.41)	2.28 (0.33)	2.73 (0.61)
C22:6	9.25 (0.76)	8.85 (1.07)	8.75 (0.64)	8.43 (0.92)	8.78 (0.95)	9.05 (0.81)
C24	4.06 (0.65)	4.63 (1.57)	4.00 (1.03)	4.43 (1.94)	4.66 (0.81)	4.73 (0.83)
C24:1	4.95 (0.59)	4.95 (0.79)	4.99 (0.53)	5.38 (1.10)	5.54 (0.98)	5.24 (0.91)
高度不飽和脂肪酸含有比率 (P/S比)	37.29 (2.52)	36.38 (1.85)	36.15 (1.11)	35.32 (1.48)	35.42 (1.16)	36.13 (1.29)
	0.86 (0.11)	0.81 (0.07)	0.80 (0.04)	0.77 (0.07)	0.78 (0.04)	0.79 (0.05)

P: 高度不飽和脂肪酸、S: 飽和脂肪酸、他の符号は第2表に同じ。

第3表から明らかなように、健常者と比べて糖尿病患者では投与前値において、高度不飽和脂肪酸含有比率および高度不飽和脂肪酸／飽和脂肪酸比（P／B比）が有意に低く、さらに ω -3高度不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸（022：6）も有意に低いことが示された。濃縮魚油の投与後では、健常者と糖尿病患者の間に高度不飽和脂肪酸含有比率およびP／B比の差はみられなかった。また、投与前と比較して健常者および糖尿病患者は共に020：5（ ω -3）および022：5（ ω -3）のような高度不飽和脂肪酸の増加が示された。

以 上